

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg levofloksacina v obliki levofloksacin hemihidrata.

Ena 50 ml viala zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 250 mg levofloksacina v obliki levofloksacin hemihidrata.

Ena 100 ml viala zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 500 mg levofloksacina v obliki levofloksacin hemihidrata.

Pomožne snovi:

Vsebuje 7,7 mmol (177 mg) natrija v 50 ml raztopine za infundiranje.

Vsebuje 15,4 mmol (354 mg) natrija v 100 ml raztopine za infundiranje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rumena do zelenkasto rumena raztopina (izoosmotska, pH približno 4,1 - 5,1).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje je pri odraslih, pri katerih je primerno intravensko zdravljenje, indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- pljučnica, dobljena v domačem okolju,
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Za zgoraj omenjene okužbe se sme levofloksacin uporabljati samo, kadar velja uporaba protibakterijskih zdravil, ki se običajno priporočajo za začetno zdravljenje teh okužb, za neustrezno.

- Pielonefritis in zapletene okužbe sečil (glejte poglavje 4.4).
- Kronični bakterijski prostatitis.

- Inhalacijski vranični prisad: preprečevanje in zdravljenje po izpostavljenosti povzročitelju (glejte poglavje 4.4).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Levofloksacin Lek 5 mg/ml se daje v **počasni** intravenski infuziji enkrat ali dvakrat na dan. Odmerjanje je odvisno od vrste in izrazitosti okužbe in od občutljivosti domnevnega povzročitelja. Po začetni uporabi intravenskega pripravka se lahko zdravljenje dopolni z ustrezno peroralno obliko zdravila Levofloksacin Lek, v skladu s Povzetkom glavnih značilnosti filmsko obloženih tablet in kot je to primerno za posameznega bolnika. Ker sta parenteralna in peroralna oblika bioekvivalentni, se lahko uporabi enak odmerek.

Odmerjanje

Za odmerjanje Levofloksacina je mogoče dati naslednja priporočila:

Normalno delovanje ledvic

(kreatininski očistek > 50 ml/min)

| Indikacija | Dnevno odmerjanje (glede na stopnjo izraženosti obolenja) | Skupno trajanje zdravljenja¹ (glede na stopnjo izraženosti obolenja) |
|--------------------------------------|--|--|
| pljučnica, dobljena v domačem okolju | 500 mg enkrat ali dvakrat na dan | 7 - 14 dni |
| pielonefritis | 500 mg enkrat na dan | 7 - 10 dni |
| zapletene okužbe sečil | 500 mg enkrat na dan | 7 - 14 dni |
| kronični bakterijski prostatitis | 500 mg enkrat na dan | 28 dni |
| zapletene okužbe kože in mehkih tkiv | 500 mg enkrat ali dvakrat na dan | 7 - 14 dni |
| inhalacijski vranični prisad | 500 mg enkrat na dan | 8 tednov |

¹ Trajanje zdravljenja vključuje intravensko in peroralno zdravljenje. Čas prehoda z intravenskega na peroralno zdravljenje je odvisen od kliničnega stanja, vendar normalno znaša 2 do 4 dni.

Posebne populacije

Okvara ledvic

(kreatininski očistek ≤ 50 ml/min)

| | Shema odmerjanja | | |
|---------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 250 mg/24 ur | 500 mg/24 ur | 500 mg/12 ur |
| Očistek kreatinina | <i>prvi odmerek:</i> 250 mg | <i>prvi odmerek:</i> 500 mg | <i>prvi odmerek:</i> 500 mg |

| | | | |
|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 50 - 20 ml/min | <i>potem:</i> 125 mg/24 ur | <i>potem:</i> 250 mg/24 ur | <i>potem:</i> 250 mg/12 ur |
| 19 - 10 ml/min | <i>potem:</i> 125 mg/48 ur | <i>potem:</i> 125 mg/24 ur | <i>potem:</i> 125 mg/12 ur |
| < 10 ml/min (vključno s hemodializo in CAPD) ¹ | <i>potem:</i> 125 mg/48 ur | <i>potem:</i> 125 mg/24 ur | <i>potem:</i> 125 mg/24 ur |

¹Po hemodializi ali nepretrgani ambulantni peritonealni dializi (CAPD) niso potrebni dodatni odmerki.

Okvara jeter

Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker se levofloksacin v jetrih ne presnavlja v pomembnem obsegu in se v glavnem izloča skozi ledvice.

Starejši

Pri starejših odmerkov ni treba prilagajati, razen v primeru, kadar je to potrebno zaradi delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4 »Tendinitis in pretrganje tetive« ter »Podaljšanje intervala QT«).

Pediatrična populacija

Levofloksacin je kontraindiciran pri otrocih in odraščajočih mladostnikih (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Zdravilo Levofloksacin Lek 5 mg/ml je namenjeno samo za **počasno** intravensko infuzijo; daje se enkrat ali dvakrat na dan. Čas infundiranja mora znašati vsaj **30 minut za odmerek 250 mg** oziroma **60 minut za odmerek 500 mg zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml** (glejte poglavje 4.4).

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2. Za kompatibilnosti z drugimi raztopinami za infundiranje glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml se ne sme uporabljati:

- pri bolnikih s preobčutljivostjo za levofloksacin ali druge kinolone ali za katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- pri bolnikih z epilepsijo
- pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli težave s tetivami v povezavi z jemanjem fluorokinolonov
- pri otrocih in odraščajočih mladostnikih
- v nosečnosti
- pri doječih ženskah

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ko-rezistenca na fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, se zelo verjetno razvije pri meticilin-rezistentnemu *S. aureus*. Zato levofloksacin ni priporočljiv za zdravljenje ugotovljenih ali domnevnih okužb z MRSA, razen če laboratorijski rezultati potrdijo

občutljivost organizma za levofloksacin (in veljajo običajno priporočena protibakterijska zdravila za zdravljenje okužb z MRSA za neprimerna).

Odpornost *E. coli* – najpogostejšega povzročitelja okužb sečil – proti fluorokinolonom se med državami Evropske unije razlikuje. Predpisovalcem zdravila se svetuje, da upoštevajo lokalno prevalenco odpornosti *E. coli* na fluorokinolone.

Inhalacijski vranični prisad: uporaba pri ljudeh temelji na *in vitro* podatkih o dovzetnosti *Bacillus anthracis* in na eksperimentalnih podatkih na živalih, skupaj z omejenimi podatki na ljudeh. Lečeči zdravnik mora upoštevati nacionalna in/ali mednarodna priporočila za zdravljenje antraksa.

Čas infundiranja

Držati se je treba priporočenega časa infundiranja, ki je za 250 mg zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml najmanj 30 minut, za 500 mg zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml pa 60 minut. Za ofloksacin je znano, da lahko med infuzijo pride do tahikardije in prehodnega znižanja krvnega tlaka. V redkih primerih lahko zaradi izrazitega padca krvnega tlaka pride do cirkulacijskega kolapsa. Če bi med infundiranjem levofloksacina (*l*-izomera ofloksacina) prišlo do izrazitega znižanja krvnega tlaka, je treba infuzijo nemudoma prekiniti.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 354 mg (15,4 mmol) natrija v 100 mililitrih raztopine (3,54 g/l). To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovano količino natrija.

Tendinitis in pretrganje tetive

Redko se pojavi tendinitis. Najpogosteje prizadene Ahilovo tetivo in lahko povzroči pretrganje tetive. Tendinitis in pretrganje tetive, včasih obojestransko, se lahko pojavita v 48 urah po začetku zdravljenja z levofloksacinom. O njiju so poročali tudi do več mesecev po končanem zdravljenju. Tveganje za pojav tendinitisa in pretrganja tetive je večje pri bolnikih starejših od 60 let, pri bolnikih, ki dobivajo dnevni odmerek 1000 mg, in pri bolnikih, ki uporabljajo kortikosteroide. Dnevni odmerek je treba pri starejših bolnikih prilagoditi na osnovi očistka kreatinina (glejte poglavje 4.2). Če se takšnim bolnikom predpisuje levofloksacin, jih je treba skrbno nadzorovati. Vse bolnike je treba opozoriti na to, da se morajo posvetovati s svojim zdravnikom, če se pri njih pojavijo simptomi tendinitisa.

Če obstaja sum, da gre za tendinitis, je treba zdravljenje z levofloksacinom takoj prekiniti in začeti z ustreznim zdravljenjem (npr. imobilizacijo) prizadete tetive (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Bolezen, povezana s *Clostridium difficile*

Driska (zlasti če je huda, dolgotrajna in/ali krvava) med zdravljenjem z zdravilom Levofloksacin Lek 5 mg/ml ali po njem (vključno več tednov po zdravljenju) lahko nakazuje, da gre za obolenje, povezano s *Clostridium difficile* (CDAD). Stopnja izrazitosti CDAD lahko sega od blage do življenja ogrožajoče. Najhujša oblika te bolezni je psevdomembranski kolitis (glejte poglavje 4.8), zato je pomembno na to dignozo pomisliti pri bolnikih, ki med zdravljenjem z levofloksacinom ali po njem razvijejo hudo drisko. Če obstaja sum na CDAD oziroma je CDAD potrjen, je treba infundiranje levofloksacina takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Antiperistaltična zdravila so v takšnih kliničnih okoliščinah kontraindicirana.

Bolniki, nagnjeni h konvulzivnim napadom

Kinoloni lahko znižajo prag konvulzivnih napadov in sprožijo konvulzivne napade. Zdravilo Levofloksacin Lek 5 mg/ml je kontraindicirano pri bolnikih z epilepsijo v anamnezi (glejte poglavje 4.3), tako kot druge kinolone pa jih je treba izredno previdno uporabljati pri bolnikih z nagnjenostjo h konvulzivnim napadom, ali pri sočasni uporabi z drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki znižujejo prag za konvulzije v možganih, kakršno je npr. teofilin (glejte poglavje 4.5). V primeru konvulzivnih napadov (glejte poglavje 4.8) je treba z zdravljenjem z levofloksacinom prenehati.

Bolniki s pomanjkanjem G-6-fosfat-dehidrogenaze

Bolniki z latentnimi ali dejanskimi motnjami kar zadeva aktivnost encima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze so med zdravljenjem s kinolonskimi protibakterijskimi zdravili lahko nagnjeni k hemolitičnim reakcijam. Če morajo taki bolniki jemati levofloksacin, je treba pri njih nadzorovati možnost pojava hemolize.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Ker se levofloksacin izloča predvsem skozi ledvice, je treba pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerke levofloksacina prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Preobčutljivostne reakcije

Levofloksacin lahko povzroči resne, potencialno smrtne preobčutljivostne reakcije (npr. angioedem vse do anafilaktičnega šoka), včasih že po začetnem odmerku (glejte poglavje 4.8). Bolniki morajo z zdravljenjem nemudoma prenehati in se posvetovati s svojim zdravnikom ali zdravnikom nujne zdravniške pomoči, ki bo začel z ustreznimi nujnimi ukrepi.

Hude bulozne kožne spremembe

Pri uporabi levofloksacina so poročali o primerih hudih buloznih kožnih sprememb, npr. Stevens-Johnsonovem sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da se v primeru pojava sprememb na koži in/ali sluznici, pred nadaljevanjem zdravljenja posvetujejo z zdravnikom.

Disglukemija

Tako kot pri drugih kinolonih so poročali o motnjah ravni glukoze v krvi, tako hipoglikemiji kot hiperglikemiji, običajno pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so sočasno jemali peroralna hipoglikemična zdravila (npr. glibenklamid) ali prejeli insulin. Poročali so o primerih hipoglikemične kome. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi (glejte poglavje 4.8).

Preprečitev fotosenzibilizacije

Pri zdravljenju z levofloksacinom so poročali o fotosenzibilizaciji (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je, da se bolniki med zdravljenjem in 48 ur po končanem zdravljenju ne izpostavljajo po nepotrebem močni sončni svetlobi ali umetnim virom UV žarkov (npr. UV svetilke, solarij), da bi tako preprečili fotosenzibilizacijo.

Bolniki, ki se zdravijo z antagonisti vitamina K

Zaradi možnega povečanja vrednosti koagulacijskih testov (PT/INR) in/ali krvavitev pri bolnikih, ki se zdravijo z levofloksacinom v kombinaciji z antagonistom vitamina K

(npr. varfarinom), je treba med sočasno uporabo teh zdravil spremljati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.5).

Psihotične reakcije

Poročali so o psihotičnih reakcijah pri bolnikih, ki so prejeli kinolone, vključno z levofloksacinom. V zelo redkih primerih so te reakcije napredovale v samomorilne misli in obnašanje, s katerim so bolniki ogrožali sami sebe - včasih že po enem samem odmerku levofloksacina (glejte poglavje 4.8). V primeru, da pri bolniku pride do razvoja teh reakcij, je treba z dajanjem levofloksacina prenehati in začeti z ustreznimi ukrepi.

Kadar naj bi se levofloksacin uporabljal pri psihotičnih bolnikih, ali pri bolnikih s duševno boleznijo v anamnezi, je priporočljiva previdnost.

Podaljšanje QT intervala

Previdnost je potrebna kadar se fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, uporabljajo pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za podaljšanje QT intervala, kot na primer:

- prirojen sindrom dolgega QT intervala,
- sočasna uporaba zdravil za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda IA in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki),
- nepopravljeno neravnovesje elektrolitov (npr. hipokaliemija, hipomagneziemija),
- bolezni srca (npr. srčno popuščanje, miokardni infarkt, bradikardija)

Starejši in ženske so lahko bolj občutljivi na zdravila, ki podaljšajo interval QTc. Zato je ob uporabi fluorokinolonov, vključno z levofloksacinom, pri tej populaciji potrebna previdnost. (glejte poglavja 4.2 *Starejši*, 4.5, 4.8 in 4.9).

Aortna anevrizma in disekcija

V epidemioloških študijah so poročali o povečanem tveganju za aortno anevrizmo in disekcijo po vnosu fluorokinolonov, zlasti pri starejši populaciji.

Pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo anevrizme ali pri bolnikih, ki so jim postavili diagnozo obstoječe aortne anevrizme in/ali aortne disekcije, ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja ali stanj, ki so predispozicija za aortno anevrizmo in disekcijo (npr. Marfanov sindrom, vaskularna oblika Ehlers-Danlosovega sindroma, Takayasujev arteritis, velikocelični arteritis, Behçetova bolezen, hipertenzija, znana ateroskleroza), se smejo zato fluorokinoloni uporabljati le po natančni oceni razmerja med koristmi in tveganji ter razmisleku o drugih možnostih zdravljenja.

Ob nenadni bolečini v trebuhu, hrbtu ali prsnem košu se bolnikom priporoča, da se nemudoma posvetujejo z zdravnikom na urgentnem oddelku.

Periferna nevropatija

Pri bolnikih, ki so prejeli fluorokinolone, vključno z levofloksacinom, so poročali o senzorični ali senzorično-motorični periferni nevropatiji, katere začetek je lahko hiter (glejte poglavje 4.8). Z dajanjem levofloksacina je treba prenehati, če se pri bolniku pojavijo simptomi nevropatije, da bi se tako izognili razvoju ireverzibilnega stanja.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pri dajanju levofloksacina so poročali o primerih jetrne nekroze, vse do smrtne odpovedi delovanja jeter, predvsem pri bolnikih s hudimi predobstoječimi obolenji, npr. sepso (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba svetovati, da prenehajo z

zdravljenem in da se posvetujejo z zdravnikom, če pride do pojava znakov in simptomov bolezni jeter, na primer anoreksije, zlatenice, temno obarvanega urina, srbenja ali občutljivosti trebuha.

Poslabšanje miastenije gravis

Fluorokinoloni, vključno z levofloksacinom, blokirajo živčno-mišične povezave in pri bolnikih z miastenijo gravis lahko poslabšajo šibkost mišic. V obdobju po prihodu zdravila na trg je bila uporaba fluorokinolonov pri bolnikih z miastenijo gravis povezana z resnimi neželenimi učinki, vključno s smrtjo in potrebo po dihalni podpori. Levofloksacina ne priporočamo bolnikom z miastenijo gravis v anamnezi.

Motnje vida

Če se pojavijo motnje vida ali se pojavijo kakršnikoli učinki na očeh, se je treba nemudoma posvetovati s specialistom za oči (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Superokužba

Uporaba levofloksacina, zlasti če je dolgotrajna, lahko povzroči prekomerno rast neobčutljivih organizmov. Če pride med zdravljenjem do superokužbe, je treba ustrezno ukrepati.

Vpliv na laboratorijske teste

Pri bolnikih, ki jemljejo levofloksacin, lahko testi ugotavljanja prisotnosti opiatov v urinu dajo lažne pozitivne rezultate. Za potrditev prisotnosti opiatov je morda treba uporabiti bolj specifično metodo.

Levofloksacin lahko zavira rast *Mycobacterium tuberculosis*, zato so pri bakteriološki diagnostiki tuberkuloze rezultati lahko lažno negativni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na zdravilo Levofloksacin Lek 5 mg/ml

Teofilin, fenbufen ali podobna nesteroidna protivnetna zdravila

V klinični študiji niso ugotovili nobenega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med levofloksacinom in teofilinom. Vendar pa se lahko med sočasno uporabo kinolonov ter teofilina, nesteroidnih protivnetnih zdravil in drugih zdravil, ki znižujejo prag za konvulzivne napade v možganih, ta prag izrazito zniža. Koncentracije levofloksacina so bile v prisotnosti fenbufena približno 13 % večje kot tedaj, ko je bil levofloksacin uporabljen samostojno.

Probenecid in cimetidin

Probenecid in cimetidin sta statistično značilno vplivala na izločanje levofloksacina. Oba zmanjšata ledvični očistek kreatinina, in sicer cimetidin za 24 %, probenecid pa za 34 %. Oba namreč lahko zavreta sekrecijo levofloksacina v ledvičnih tubulih. Vendar je pri odmerkih, ki so jih preizkušali v študiji, zelo malo verjetno, da bi bile statistično značilne razlike v kinetiki tudi klinično pomembne.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi levofloksacina in zdravil, ki vplivajo na sekrecijo v ledvičnih tubulih, npr. probenecida in cimetidina, še posebej pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Druge pomembne informacije

Klinične farmakološke študije so pokazale, da na farmakokinetiko levofloksacina ni klinično pomembno vplivala sočasna uporaba levofloksacina z naslednjimi zdravili: kalcijev karbonat, digoksin, glibenklamid, ranitidin.

Učinek zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopine za infundiranje na druga zdravila***Ciklosporin***

Razpolovni čas ciklosporina se je med sočasno uporabo levofloksacina podaljšal za 33 %.

Antagonisti vitamina K

Pri bolnikih, ki so dobivali levofloksacin v kombinaciji z antagonistom vitamina K (npr. varfarinom), so bile opisane zvišane vrednosti koagulacijskih testov (PT/INR) in/ali krvavitve, ki so lahko hude. Pri bolnikih, ki dobivajo antagoniste vitamina K, je zato treba preverjati koagulacijske teste (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval

Levofloksacin je, tako kot druge fluorokinolone, treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval (npr. antiaritmiki razreda Ia in III, triciklični antidepresivi, makrolidi, antipsihotiki) (glejte poglavje 4.4 Podaljšanje QT intervala).

Druge pomembne informacije

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja zdravil levofloksacin ni vplival na farmakokinetiko teofilina (ki je primerjalni substrat za CYP1A2), kar kaže, da levofloksacin ni zaviralec CYP1A2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje***Nosečnost***

Podatkov o uporabi levofloksacina pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker pa ni na razpolago podatkov pri človeku in ker je eksperimentalni podatki nakazujejo tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo hrustance, ki nosijo težo rastočega organizma, se levofloksacina pri nosečnicah ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Dojenje

Zdravilo Levofloksacin Lek je kontraindicirano med dojenjem. Ni dovolj podatkov o izločanju levofloksacina v materino mleko, vendar se drugi fluorokinoloni izločajo v materino mleko. Ker ni na razpolago podatkov pri človeku in ker eksperimentalni podatki nakazujejo tveganje, da fluorokinoloni poškodujejo hrustance, ki nosijo težo rastočega organizma, se levofloksacina pri doječih materah ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Plodnost

Levofloksacin ni poslabšal plodnosti in funkcije razmnoževanja pri podganah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. omotičnost/vrtoglavica, zaspanost, motnje vida) lahko oslabijo bolnikovo sposobnost koncentracije in reagiranja in lahko zato v okoliščinah, v katerih so te sposobnosti še posebej pomembne, predstavljajo dejavnik tveganja (npr. pri vožnji avtomobila ali upravljanju s stroji).

4.8 Neželeni učinki

Spodaj navedene informacije temeljijo na podatkih kliničnih študij na več kot 8.300 bolnikih in obsežnih izkušnjah iz obdobja po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti v tej preglednici so opredeljene po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem | Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) | Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) | Neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|---|--|--|--|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | | Glivična okužba vključno z okužbo s Candido Odpornost mikroorganizmov | | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | | Levkopenija Eozinofilija | Trombocitopenija Nevtropenija | Pancitopenija Agranulocitoza Hemolitična anemija |
| Bolezni imunskega sistema | | | Angioedem Preobčutljivost (glejte poglavje 4.4) | Anafilaktični šok ^a Anafilaktoidni šok ^a (glejte poglavje 4.4) |
| Bolezni endokrinega sistema | | | | Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) |
| Presnovne in prehranske motnje | | Anoreksija | Hipoglikemija, zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo (glejte poglavje 4.4) | Hiperglikemija (glejte poglavje 4.4) Hipoglikemična koma (glejte poglavje 4.4) |

| Organski sistem | Pogosti ($\geq 1/100$ do <1/10) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100) | Redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000) | Neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--|---|--|---|--|
| Psihiatrične motnje | Nespečnost | Anksioznost Stanje zmedenosti Živčnost | Psihotične reakcije (npr. s halucinacijami, paranojo) Depresija Agitiranost Nenormalne sanje Nočne more | Psihotične reakcije s samoogrožajočim vedenjem, vključno s samomorilnim razmišljanjem ali samomorilnimi dejanji (glejte poglavje 4.4) |
| Bolezni živčevja | Glavobol Omotičnost | Zaspanost Tremor Disgevizija | Konvulzije (glejte poglavje 4.3 in 4.4) Parestezija | Senzorična periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4) Senzorimotorična periferna nevropatija (glejte poglavje 4.4) Parozmija, vključno z anozmijo Diskinezija Ekstrapiramidni simptomi Agevizija Sinkopa Benigna intrakranialna hipertenzija |
| Očesne bolezni | | | Motnje vida, na primer zamegljen vid (glejte poglavje 4.4) | Prehodna izguba vida (glejte poglavje 4.4) |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | | Vrtoglavica | Tinitus | Izguba sluha Okvara sluha |
| Srčne bolezni | | | Tahikardija Palpitacije | Ventrikularna tahikardija, ki lahko povzroči srčni zastoj Ventrikularna aritmija in <i>torsades de pointes</i> (opisani predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za podaljšanje intervala QT), podaljšanje intervala QT na EKG (glejte |

| Organski sistem | Pogosti ($\geq 1/100$ do <1/10) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100) | Redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000) | Neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--|--|---|--|---|
| | | | | poglavji 4.4 in 4.9) |
| Žilne bolezni | Flebitis | | Hipotenzija | |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | | Dispneja | | Bronhospazem Alergijski pnevmonitis |
| Bolezni prebavil | Driska Bruhanje Navzea | Bolečine v trebuhu, Dispepsija, Flatulenca, Zaprtje | | Hemoragična driska, ki je lahko v zelo redkih primerih znak enterokolitisa, vključno s pseudomembranski m kolitisom (glejte poglavje 4.4) Pankreatitis |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | Zvišanje ravni jetrnih encimov (ALT/AST, alkalna fosfataza, GGT) | Zvišanje bilirubina v krvi | | Zlatenica in huda okvara jeter, vključno s smrtnimi primeri akutne odpovedi jeter; pojavi se predvsem pri bolnikih s hudimi osnovnimi bolezni (glejte poglavje 4.4) Hepatitis |
| Bolezni kože in podkožja^b | | Izpuščaj Srbenje Urtikarija Hiperhidroza | | Toksična epidermalna nekroliza Stevens- Johnsonov sindrom Multiformni eritem Fotosenzibilnostna reakcija (glejte poglavje 4.4) Levkocitoklastični vaskulitis Stomatitis |

| Organski sistem | Pogosti ($\geq 1/100$ do <1/10) | Občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100) | Redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000) | Neznano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) |
|--|--|---|--|--|
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | | Artralgija Mialgija | Bolezni tetiv (glejte poglavji 4.3 in 4.4), vključno s tendinitisom (npr. Ahilove tetive) Mišična šibkost, ki je lahko posebno pomembna pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.4) | Rabdomioliza Pretrganje tetive (npr. Ahilove tetive) (glejte poglavje 4.3 in 4.4) Pretrganje vezi Pretrganje mišice Artritis |
| Bolezni sečil | | Zvišanje kreatinina v krvi | Akutna odpoved ledvic (npr. zaradi intersticijskega nefritisa) | |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | Reakcija na mestu infundiranja (bolečina, rdečina) | Astenija | Pireksija | Bolečine (vključno z bolečinami v hrbtu, prsni in udih) |

^a Anafilaktične in anafilaktoidne reakcije se lahko včasih pojavijo celo že po prvem odmerku.

^b Mukokutane reakcije se lahko včasih pojavijo celo že po prvem odmerku.

Drugi neželeni učinki, ki so jih opazili v povezavi z jemanjem fluorokinolonov, vključujejo:

- napade porfirije pri bolnikih s porfirijo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Glede na rezultate študij toksičnosti pri živalih ali kliničnih farmakoloških študij ob uporabi odmerkov, ki so bili veliko večji od terapevtskih, so najpomembnejši znaki, ki jih lahko pričakujemo po akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje, simptomi, povezani z osrednjim živčnim sistemom, kot na primer zmedenost, omotica, motnje zavesti in konvulzivni napadi, podaljšanje QT intervala.

V obdobju po prihodu zdravila na trg so opazili učinke na osrednje živčevje, vključno s stanjem zmedenosti, konvulzijami, halucinacijami in tremorjem.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uporabiti simptomatsko zdravljenje. Zaradi možnosti za podaljšanje QT intervala je treba uvesti elektrokardiografski nadzor. Hemodializa (vključno s peritonealno dializo in CAPD) ni učinkovita pri odstranjevanju levofloksacina iz telesa. Specifičnega antidota ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: kinolonske protimikrobne učinkovine, fluorokinoloni
Oznaka ATC: J01MA12

Levofloksacin je sintetično protibakterijsko zdravilo iz skupine fluorokinolonov, gre pa za S (-) enantiomer racemne oblike zdravilne učinkovine ofloksacin.

Mehanizem delovanja

Kot fluorokinolonsko protibakterijsko zdravilo deluje levofloksacin na kompleks DNA–DNA-giraza in na topoizomerazo IV.

Razmerje PK/PD

Stopnja baktericidne aktivnosti levofloksacina je odvisna od razmerja med največjo koncentracijo v serumu (C_{max}) ali površino pod krivuljo (AUC) in najmanjšo inhibitorno koncentracijo (MIK).

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti levofloksacinu se razvije v stopenjskem procesu in sicer s ciljanimi mutacijami v obeh topoizomerazah tipa II, DNK girazi in v topoizomerazi IV. Na občutljivost na levofloksacin lahko vplivajo tudi drugi mehanizmi odpornosti, kot so neprepustnost oz. zmanjšana prepustnost celične membrane za antibiotik (pogosta pri *Pseudomonas aeruginosa*). Ugotovili so navzkrižno odpornost med levofloksacinom in drugimi fluorokinoloni. Zaradi mehanizma delovanja običajno ni nobene navzkrižne odpornosti med levofloksacinom in drugimi protibakterijskimi učinkovinami.

Mejne vrednosti

Po EUCAST-u priporočene MIK mejne vrednosti za levofloksacin, ki ločuje občutljive od srednje občutljivih mikroorganizmov in srednje občutljive mikroorganizme od odpornih, so navedene v razpredelnici spodaj za preverjanje MIK (mg/l).

EUCAST klinične MIK mejne vrednosti za levofloksacin (verzija 2.0, 14.1.2012):

| Patogen | Občutljivi | Odporni |
|--|------------|----------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Pseudomonas spp.</i> | | |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | | |
| <i>Staphylococcus spp.</i> | | |
| <i>Streptococcus skupine A,B,C,G</i> | | |
| <i>S.pneumoniae</i> ¹ | ≤ 2 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>H.influenzae</i> ^{2,3} | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| <i>M.catarrhalis</i> ³ | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto ⁴ | ≤ 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <p>¹ Mejne vrednosti za levofloksacin se nanašajo na zdravljenje z visokimi odmerki.</p> <p>² Nizka rezistenca na fluorokinolone se lahko pojavi (ciprofloksacin MIK je 0,12-0,5 mg/L), vendar ni dokazano, da je pri infekciji respiratornega trakta s <i>H. influenzae</i> klinično pomembna.</p> <p>³ Sevi z vrednostmi MIK nad mejnimi vrednostmi za občutljivost (dovzetnost) so zelo redki ali pa o njih še niso poročali. Identifikacijo in antimikrobne teste dovzetnosti za vsak tak izolat je treba ponoviti in če je rezultat potrjen, je treba izolate poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odgovoru potrjenih izolatov z MIK nad trenutno mejno vrednostjo za odpornost, jih je treba poročati kot odporne seve.</p> <p>⁴ Mejne vrednosti, ki neodvisne od vrste, veljajo za peroralne odmerke 500 mg x 1 do 500 mg x 2 in intravenski odmerek 500 mg x 1 in 500 mg x 2.</p> | | |

Pogostnost pojavljanja odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje glede na različna zemljepisna področja, spreminja pa se tudi s časom, tako da so dobrodošli lokalni podatki glede odpornosti, še posebno kadar gre za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet izvedenca kadar je lokalna pogostnost pojavljanja odpornosti taka, da je uporabnost zdravila pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Običajno občutljive vrste

Aerobne grampozitivne bakterije:

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus, občutljiv na meticilin
Staphylococcus saprophyticus
Streptococci, skupini C in G
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes

Aerobne gramnegativne bakterije:

Eikenella corrodens
Haemophilus influenzae *Haemophilus para-*
influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri

Anaerobne bakterije

Peptostreptococcus

Drugi

Chlamydophila pneumoniae
Chlamydophila psittaci
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Mycoplasma hominis
Ureaplasma urealyticum

Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo**Aerobne grampozitivne bakterije**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus, odporen proti meticilinu#
 Na koagulazo negativni *Staphylococcus spp*

Aerobne gramnegativne bakterije

| |
|--|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Providencia stuartii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> |
| Anaerobne bakterije |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| Naravno odporni sevi |
| Aerobne grampozitivne bakterije |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| # Proti meticilinu odporni <i>S. aureus</i> je zelo verjetno odporen tudi proti fluorokinolonom, vključno z levofloksacinom. |

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Peroralno uporabljeni levofloksacin se hitro in skoraj popolnoma absorbira; vrh koncentracije v plazmi doseže v 1–2 urah. Absolutna biološka uporabnost je 99 % - 100 %.

Hrana le malo vpliva na absorpcijo levofloksacina.

Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 48 urah po odmerjanju 500 mg enkrat ali dvakrat na dan.

Porazdelitev

Približno 30 do 40 % levofloksacina je vezanega na serumske beljakovine. Povprečni volumen porazdelitve levofloksacina je približno 100 l po enkratnem in večkratnem 500 mg odmerku, kar kaže na obsežno porazdeljevanje v telesnih tkivih.

Prodiranje v tkiva in telesne tekočine:

Dokazano je, da levofloksacin prodira v bronhialno sluznico, epitelijsko tekočino, alveolarne makrofage, pljuča, kožo (vodeni mehur), prostato in v urin. Levofloksacin slabo prodira v cerebrospinalno tekočino.

Biotransformacija

Levofloksacin se presnovi v zelo majhni meri; presnovka sta dezmetil-levofloksacin in levofloksacin N-oksidi. Ta dva presnovka predstavljata < 5 % odmerka in se izločata s sečem. Levofloksacin je stereokemično stabilen in ni podvržen kiralni inverziji.

Izločanje

Po peroralni oziroma intravenski uporabi se levofloksacin iz plazme izloča razmeroma počasi ($t_{1/2}$: 6 – 8 ur). Izloča se predvsem preko ledvic (> 85 % uporabljenega odmerka).

Povprečni celotni telesni očistek levofloksacina po enkratnem 500 mg odmerku je 175 +/- 29,2 ml/min.

Farmakokinetika levofloksacina se po intravenski in peroralni uporabi ne razlikuje pomembno, kar kaže na to, da sta peroralna in intravenska pot izmenljivi.

Linearnost

Farmakokinetika levofloksacina je v območju od 50 do 1.000 mg linearna.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Zmanjšano delovanje ledvic vpliva na farmakokinetiko levofloksacina. Z zmanjševanjem delovanja ledvic se zmanjšujeta izločanje in očistek, razpolovni čas izločanja pa se podaljša, kot je prikazano v naslednji razpredelnici:

| | | | |
|---------------------------|-----|-------|-------|
| Oč _{kr} [ml/min] | <20 | 20-49 | 50-80 |
| Oč _R [ml/min] | 13 | 26 | 57 |
| $t_{1/2}$ [ure] | 35 | 27 | 9 |

Starejši

V farmakokinetiki levofloksacina med mlajšimi in starejšimi bolniki ni pomembnih razlik, razen tistih, ki so povezane z razlikami v očistku kreatinina.

Razlike med spoloma

Ločena analiza je pri osebah moškega in ženskega spola pokazala majhne do nepomembne razlike v farmakokinetiki levofloksacina. Ni dokazov, da so te razlike med spoloma klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti enkratnih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Levofloksacin ni imel škodljivega delovanja na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri podganah; edini učinek na zarodkih je bilo zakasnjeno zorenje zaradi toksičnosti levofloksacina za mater.

Levofloksacin ni povzročil genskih mutacij v bakterijskih ali sesalskih celicah, vendar pa je *in vitro* v celicah pljuč kitajskega hrčka povzročil kromosomske aberacije. Ti učinki so posledica zaviranja topoizomeraze II. Testi *in vivo* (mikronukleusi, izmenjave sestrskih kromatid, nenačrtna sinteza DNA, testi dominantni smrtnosti) niso pokazali genotoksičnega potenciala.

Študije na miših so pokazale, da je levofloksacin fototoksičen le pri zelo visokih odmerkih. Z fotomutagenskim testom so pokazali, da levofloksacin nima

genotoksičnega potenciala, s študijo fotokarcinogenosti pa, da zmanjša razvoj tumorjev.

Tako kot drugi fluorokinoloni tudi levofloksacin vpliva na hrustanec (povzroča mehurje in votline) – pri podganah in psih. Te ugotovitve so bile izrazitejše pri mladih živalih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen tistih, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Naslednjih zdravilnih učinkovin ali raztopin za pripravo oziroma razredčevanje se ne sme dajati sočasno:

- heparini ali alkalne raztopine (npr. natrijev hidrogenkarbonat) zaradi fizikalne nezdružljivosti.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po odstranitvi zunanje ovojnine:

Rok uporabnosti po odstranitvi zunanje ovojnine (škatlice) je 3 dni (na svetlobi v zaprtih prostorih).

Rok uporabnosti po prvem odprtju:

Dokazali so, da je zdravilo kemijsko in fizikalno obstojno 3 ure pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj.

Med infundiranjem raztopine ni treba zaščititi pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-ml viala iz stekla (tipa 1), ki vsebuje 50 ml raztopine za infundiranje, zaprta s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijsko zaporko z odstranljivim polipropilenskim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 in 20 vial.

100-ml viala iz stekla (tipa 1), ki vsebuje 100 ml raztopine za infundiranje, zaprta s klorobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijsko zaporko z odstranljivim polipropilenskim pokrovčkom.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10 in 20 vial.

Na trgu morda ni vseh navedeni pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je samo za enkratno uporabo.

Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopino za infundiranje je treba uporabiti takoj. Raztopino je treba pred uporabo pregledati glede prisotnosti delcev in morebitne spremembe barve. Uporabiti se sme le bistro ali rumeno do zelenkasto rumeno bistro raztopino.

Mešanje z drugimi raztopinami za infundiranje:

Levofloksacin Lek 5 mg/ml raztopina za infundiranje je kompatibilna z naslednjimi raztopinami za infundiranje:

| |
|--|
| natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za infundiranje |
| glukoza 50 mg/ml (5 %) raztopina za injiciranje |
| glukoza 25 mg/ml (2,5 %) v Ringerjevi raztopini |
| kombinirane raztopine za parenteralno hranjenje (aminokislina, ogljikovi hidrati, elektroliti) |

Za inkompatibilnosti glejte poglavje 6.2.

Vialo pred uporabo preglejte. Uporabite jo le, če je raztopina bistra, brezbarvna do rumena do zelenkasto rumena bistra raztopina, praktično brez delcev.

Vso neporabljeno raztopino je treba takoj po prvi uporabi zavreči. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

V primeru, da se levofloksacin daje preko infuzijske linije, ki se uporablja tudi za druga zdravila, je pomembno, da se med dajanjem levofloksacina in zdravil, za katere je bila dokazana nezdružljivost z levofloksacinom, ali za katera združljivost z levofloksacinom ni bila dokazana, to infuzijsko linijo zadovoljivo izpere (npr. z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopino za injiciranje).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/10/00182/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

06.01.2010 / 12.11.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.04.2019